ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 17

SYNDROME SALIVAIRE PARADOXAL CHEZ LE CHIEN

THESE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

CLAUDE, LUCIEN, MARIE GATIGNOL

Né le 20 Novembre 1938, à Saint-Julien, prés Bord (Corrèze)

Président : MM. BAISSET, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. LESCURE, Agrégé de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

Syndrome salivaire paradoxal
chez le chien

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0024

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 17

SYNDROME SALIVAIRE PARADOXAL CHEZ LE CHIEN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THESE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

CLAUDE, LUCIEN, MARIE GATIGNOL

Né le 20 Novembre 1938, à Saint-Julien, prés Bord (Corrèze)

Président : MM. BAISSET, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. LESCURE, Agrégé de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

	MM
Directeur	PONS.
Professeur Honoraire	LASSERRE.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS

Physique et Chimie Biologique Pharmacie et Toxicologie Hygiène du Lait	GODFRAIN
Anatomie descriptive - Extérieur Anatomie appliquée	BLIN
Physiologie et Thérapeutique Pharmacodynamie	LE BARS
Histologie - Embryologie Anatomie Pathologique Inspection des Viandes	LOMBARD.
Zoologie appliquée Parasitologie Externe Parasitologie Interne	BRIZARD.
Pathologie médicale des Equidés et Carnivores Législation Vétérinaire	DARRASPEN.
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	TOURNUT.
Technique chirurgicale Pathologie chirurgicale	PUGET.
Pathologie de la Reproduction Obstétrique	BERTHELON.
Microbiologie - Immunologie Maladies Contagieuses Police sanitaire	SAURAT.
Ethnologie Hygiène Zootechnie Economie rurale	PONS.
Alimentation - Botanique Agronomie	FALIU.

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies Contagieuses	LAUTIÉ, Agrégé.
Pathologie Médicale - Législation Vétérinaire	LESCURE, Agrégé.
Anatomie Pathologique	GOULARD.
Pathologie Chirurgicale	CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction	ROYAL.
Chimie	MILHAUD.

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie	AUVERGNAT.
Droit Vétérinaire	LINON.
Botanique	MORQUER.
Pisciculture	SECONDAT.
Agronomie	BRISEBOIS.
Economie Rurale	MONTANÉ DE LA ROQUE

ASSISTANT

Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour	**LACAZE.**

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS

Dont les sacrifices pour nous ne se comptent plus.

Qu'ils trouvent dans ce travail un témoignage de ma profonde affection.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAISSET

de la Faculté de Médecine de Toulouse,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,

Officier de la Légion d'honneur.

Notre Maître, qui nous prodigua le fruit de son expérience et dont la bonté et la bienveillance ne cessèrent jamais de se manifester à notre égard.

Qu'il veuille bien accepter l'humble témoignage de notre vive et respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LESCURE

Agrégé de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Qui nous a inspiré ce travail et que nous remercions des conseils qu'il nous a prodigués et de l'aide qu'il nous a apportée.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Dans la présente étude, nous allons donc, dans une première partie, préciser les caractéristiques de cet alcaloïde.

Après un rappel de ses propriétés physico-chimiques, et un schéma de l'anatomie et du fonctionnement du système végétatif, nous envisagerons les effets généraux et locaux de l'atropine qu'il importe de bien connaître, et nous insisterons particulièrement sur l'action au niveau des glandes salivaires et sur l'œil. Puis nous indiquerons ses indications en oculistique canine, avant de décrire les réactions physiologiques habituelles qui suivent une instillation de collyre.

La deuxième partie sera consacrée au syndrome de réaction paradoxale que nous avons observé. Nous essaierons d'en donner une définition, puis de dégager un tableau clinique d'après les cas rencontrés en clinique de pathologie médicale à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Enfin, après avoir signalé son importance, nous exposerons les résultats des épreuves expérimentales par lesquelles nous avons tenté de mettre en évidence les facteurs étiologiques, le mécanisme physiologique de ce syndrome.

PREMIÈRE PARTIE

L'ATROPINE ET SES CARACTÉRISTIQUES

CHAPITRE PREMIER

ORIGINE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

A. Origine.

L'atropine est d'origine végétale, provenant d'une famille de Dicotylédones, les Solanacées, qui comprennent un certain nombre de plantes riches en alcaloïdes et particulièrement en alcaloïdes de constitution complexe se rattachant au groupe du tropane auquel appartient l'atropine.

Ce sont surtout, par ordre d'activité décroissante, le datura ou stramoine, la belladone, la jusquiame et le duboisia.

On extrait principalement l'atropine des feuilles et des racines de l'*Atropa belladona*, du *Datura stramonium* et de l'*Hyoscyamus niger* qui n'en renferment que 0,1 à 1 pour cent. Elle est probablement peu abondante dans la plante, mais elle se forme par isomérisation de l'hyoscyamine (Duboisiné) au cours de l'extraction.

B. Propriétés physico-chimiques.

L'atropine fait partie du groupe des tropéines et c'est un ester de l'acide tropique et du tropanol. produits que l'on retrouve après hydrolyse de l'atropine : elle peut donc se dénommer tropyl-tropéine de formule chimique :

$C_{17}\ H_{23}\ NO_3$ soit :

CH_2 - CH - CH_2

CH_3 - N CH - O - CO - CH - $C_6\ H_5$

CH_2 - CH - CH_2 - CH_2 OH

Elle se présente en fines aiguilles soyeuses, incolores, d'une saveur âcre et amère, solubles dans 500 parties d'eau froide, dans 30 parties d'eau bouillante et dans 8 parties d'alcool à 90°C.

Elle donne avec les acides des sels cristallisables solubles dont le sulfate est le plus usité. C'est une poudre blanche très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

La synthèse de l'atropine n'a été définitivement réalisée qu'en 1901 par Willstatter.

CHAPITRE II

ACTIVITÉ PHARMACODYNAMIQUE

A. Mode d'action.

I. *Absorption - Élimination.*

La peau intacte ne permet pas le passage de l'atropine, mais l'absorption est facile par la peau irritée ou lésée, par le tissu conjonctif sous-cutané et par les muqueuses, la conjonctive en particulier.

En solution tamponnée, l'atropine peut être apportée dans l'organisme par les voies habituelles d'injection.

Son élimination est facile. Chez le lapin et quelques herbivores, elle se dédoublerait en tropine et acide tropique, mais chez le chien comme chez l'homme, elle ne subit pas de décomposition dans l'organisme et elle s'élimine en nature par les reins, avec une rapidité qui met à l'abri de toute crainte d'accumulation. Son action est donc immédiate, sur le système nerveux végétatif dont nous allons faire un bref rappel.

2. *Le système nerveux végétatif.*

Cette partie du système nerveux, distincte du système nerveux central a été dénommée système nerveux végétatif (Reil) ou système nerveux autonome (Langley). Elle se subdivise en système orthosympathique et système parasympathique.

Le système orthosympathique ou grand sympathique, est d'origine médullaire, et ses neurones centraux sont répartis dans la moelle dorsale principalement, ce qui leur permet d'être sensibles à certains influx du système nerveux central.

Une série de ganglions reliés entre eux de façon à former une chaîne continue de part et d'autre de la colonne vertébrale, émettent un grand nombre de fibres dont le caractère principal est de s'anastomoser en plexus, riches en éléments ganglionnaires et qui envoient des filets à tous les organes de la vie végétative.

A ce niveau, on trouve encore des plexus microscopiques et des éléments ganglionnaires.

Les fibres médullo-ganglionnaires sortent de la moelle par les racines des nerfs rachidiens, et empruntent les rameaux communicants pour atteindre les ganglions des chaînes latérales que certaines fibres traversent simplement. Puis, le trajet des nerfs sympathiques est varié : très souvent ils accompagnent un nerf rachidien ou un réseau vasculaire.

Pour la région céphalique, la distribution est la suivante : les ganglions de la base du cou, ganglion cervical inférieur et premier ganglion thoracique, reçoivent les fibres sympathiques issues de la moelle

thoracique supérieure : ils sont unis par la double anastomose de l'anse de Vieussens, et il s'en détache vers la tête le cordon sympathique qui atteint le ganglion cervical supérieur. De là, les fibres suivent différentes voies : plexus carotidien et ses ramifications, anastomoses avec ses nerfs crâniens (ganglions de Gasser, ophtalmique, sphéno-palatin, otique) et les organes effecteurs sont enfin atteints.

Le système parasympathique ne se présente pas de la même façon. Un premier groupe de fibres prend origine dans la moelle sacrée et forme les nerfs pelviens.

Un second groupe prend origine dans le mésencéphale et dans le bulbe et les différentes fibres suivent alors divers nerfs crâniens mixtes pour se distribuer tels ceux de la III^{e}, V^{e}, VII^{e}, IX^{e}, X^{e} paires.

Des systèmes ganglionnaires existent aussi, mais ils sont en nombre restreint, nettement localisés et non pariétaux. Il en sort des filets post-ganglionnaires se rendant directement aux organes intéressés par les terminaisons parasympathiques.

Il existe donc des différences anatomiques entre le système sympathique caractérisé par des plexus nombreux, riches en éléments ganglionnaires pariétaux, et le système parasympathique qui ne présente qu'une coupure ganglionnaire. Et la physiologie met en évidence un antagonisme fonctionnel très net qui reçoit des bases anatomiques et biochimiques.

Le cheminement de l'influx nerveux parti du neurone central se fait d'une façon très différente : le système sympathique met en jeu deux étapes ganglionnaires au

moins, la seconde étant pariétale. le système parasympathique ne nécessite qu'un relai.

La transmission se fait par des médiateurs chimiques qui sont, au niveau de l'organe innervé, l'acétylcholine pour les terminaisons parasympathiques, l'adrénaline ou la noradrénaline pour les terminaisons sympathiques.

Il y a donc là un phénomène complexe puisque, entre les neurones ganglionnaires, le médiateur est toujours l'acétylcholine.

Seule, la médiation terminale est différente et l'action de l'un des systèmes peut donc être perturbée par des agents agissant au niveau des terminaisons.

On nomme parasympathicolytique, un corps qui inhibe les effets de l'excitation de ce système. Le type en est l'atropine. On trouve aussi l'hyoscyamine. la scopolamine et leurs dérivés et un certain nombre de produits de synthèse.

3. *Action de l'atropine.*

L'atropine se comporte comme un paralysant pour le système parasympathique. Elle agit directement sur les cellules effectrices des glandes sécrétoires et des muscles lisses sous la dépendance de ce système. et non sur les terminaions nerveuses. Elle bloque les effets de l'acétylcholine et des autres substances possédant les mêmes propriétés.

Elle entrave, de cette façon. le résultat de la stimulation des nerfs oculo-moteur. corde du tympan. nerf linqual, nerf vague, nerf pelvien. mais elle n'entrave pas la

libération d'acétylcholine par l'excitation de ces nerfs cholinergiques.

Mais les modalités d'action de l'atropine soulèvent plusieurs remarques importantes :

A. Les effets moteurs du système parasympathique sont plus aisément freinés que les effets inhibiteurs, sauf en ce qui concerne l'effet cardio-inhibiteur;

B. Les effets d'une injection intraveineuse d'acétylcholine sont plus complètement inhibés par l'atropine que ceux de l'excitation des nerfs parasympathiques. Mais, ce fait dépend probablement de la quantité d'acétylcholine mise en jeu : localement la quantité libérée au cours de la transmission chimique est plus importante que celle qui pénètre dans les structures tissulaires lors d'une injection du produit;

C. Les effets atropiniques s'atténuent rapidement si on injecte fréquemment de fortes doses d'acétylcholine : l'atropine finit donc par être évincée des récepteurs dont elle interdisait l'accès à l'acétylcholine.

Les réactions d'un organisme sont donc variables à la suite d'un apport d'atropine dans l'organisme, nous distinguerons les effets généraux et les effets locaux; ces derniers pouvant apparaître aussi lors d'administration par voie interne.

B. Les effets généraux.

1. *Action sur le système cardio-vasculaire.*

A. *Le cœur.*

Sous l'influence de faibles doses d'atropine, ou au début de l'action de doses élevées, on observe généralement chez le chien une forte accélération des battements cardiaques qui persiste longtemps: il n'y a pas de période de ralentissement présentée chez d'autres espèces animales. En même temps le pouls devient plus petit et plus difficile à percevoir et aussi les battements moins énergiques.

L'accélération des contractions cardiaques est donc le phénomène caractéristique le plus saillant et le plus durable. Elle est comparable à celle qui succède à la section des nerfs pneumogastriques: l'action de l'atropine équivaut à une section physiologique de ces nerfs et plus précédemment à la paralysie intracardiaque des fibres modératrices.

En effet, l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique produit le ralentissement ou même l'arrêt des battements du cœur dans les conditions physiologiques, alors qu'après atropinisation, la même excitation n'influence plus le cœur (Van Bezold et Blobaum).

Or, les ganglions excito-moteurs sont à ce moment intacts, et ils manifestent librement leur activité puisqu'ils ne sont plus freinés.

Mais si la dose est trop élevée, une action déprimante se fait sentir sur ces mêmes ganglions et, à l'accélération,

succède un ralentissement toxique progressif, d'autant plus grave que simultanément, le myocarde s'affaiblit: la mort survient par arrêt en diastole.

Ces résultats sont cependant loin d'être toujours constants et cette variation provient de la complexité du phénomène consécutif à une injection, action sur les centres supérieurs (stimulation), sur la voie vaguale (inhibition), sur le tissu de conduction du myocarde (allongement de la période réfractaire).

B. *Tension artérielle.*

On admet que l'action de l'atropine se traduit par un abaissement de la tension artérielle. En fait, cette action est faible et les mesures faites chez le chien (KAUFMANN) montrent que la tension artérielle reste normale avec des doses moyennes malgré une dilatation vasculaire périphérique. Mais celle-ci entraîne une stase sanguine qui, débutant par les capillaires, se manifeste dans les artérioles; tous les petits vaisseaux sont alors hyperémiés (W. JONES, BROWN-SÉQUARD, MEURIAT).

Aux doses fortes toxiques (0,05 à 0,10 g par kg chez le chien), il se produit un abaissement de la tension qui est due à l'intoxication des centres vaso-moteurs et du myocarde et à une libération d'histamine.

Cependant, une élévation de pression sanguine peut se manifester avec des doses faibles (HARNACK et HAFFMAN). On reconnaît au phénomène plusieurs causes : une irritation des centres vaso-moteurs d'où un rétrécissement consécutif des artères phériphériques, et l'accélération des contractions cardiaques.

Le système cardio-vasculaire ne réagit donc pas uniformément à l'atropinisation dont la caractéristique dominante est l'accélération du rythme cardiaque sans modification de la pression sanguine.

2. *Action sur l'appareil respiratoire et la température.*

L'accélération respiratoire est un résultat d'une injection d'atropine chez un chien, et les mouvements respiratoires deviennent plus courts et plus amples. L'atropine est un tonique respiratoire dont les effets sont attribués à une excitation des centres respiratoires bulbaires (NOTHNAGEL et ROSSBACH).

D'autre part, chez le chat, on peut déceler une dilatation bronchique qui n'apparaît ni chez le chien, ni chez le cobaye.

L'action sur la température centrale est pratiquement nulle aux doses faibles, mais, dès les doses moyennes ou élevées, les modifications sont très sensibles : chez le chien on peut voir la normale dépassée de 2°C à 4°C (SCHIFF, MEURIAT, MORAT et DOYON).

Aux doses toxiques, c'est un effet inverse et important qui se produit et BROWN-SÉQUARD a enregistré des abaissements atteignant 3°C, 4°C et même 5°C.

Le système thermo-régulateur est donc fortement perturbé : à une excitation du début, fait suite une phase dépressive, lors d'imprégnation toxique.

3. *Action sur les muscles lisses du tube digestif et les sphincters.*

Il semble que le tractus digestif réagisse en fonction de la quantité d'atropine injectée dans l'organisme.

Avec des doses moyennes ou fortes on obtient une chute du tonus et les mouvements péristaltiques de l'estomac et de l'intestin sont arrêtés (MORAT). Or, on peut constater facilement que le muscle est toujours excitable et il y a donc inhibition des ganglions moteurs de l'intestin. Ces effets paralysants disparaissent sous l'influence de la pilocarpine qui, à ce niveau, est l'antagoniste exact de l'atropine.

Mais, selon KENCHEL, les petites doses d'atropine « rendent plus vifs » les mouvements péristaltiques et ce phénomène serait dû à une action paralysante exercée alors sur les nerfs splanchniques.

Elle est donc analogue à celle qui se produit au niveau des terminaisons du pneumogastrique.

Sur les sphincters, l'action atropinique est plus nette et plus constante. Il y a toujours relâchement des sphincters par diminution de tonicité, et en particulier il y a une opposition énergique aux spasmes dus aux substances muscariniques ou nicotiniques ou à la stimulation des nerfs vague ou pelvien.

4. *Action sur le système nerveux central.*

Les effets produits par de faibles doses d'atropine sur les centres nerveux supérieurs sont une augmentation de la sensibilité et une excitation générale qui n'est jamais

alarmante. Avec les doses usuelles physiologiques ou thérapeutiques, on ne note aucun phénomène important du côté du système nerveux central et principalement du cerveau.

Mais déjà, les doses subtoxiques, et à plus forte raison les doses toxiques, donnent sur certains centres une importante stimulation.

Cette action excitante se traduit par des vertiges, des hallucinations, une grande agitation, de véritables accès de fureur parfois. C'est cet ensemble symptomatique que l'on désigne habituellement sous le nom de délire atropinique.

A cette phase, succède une période de dépression : immobilité, somnolence, et parfois coma qui, peu à peu, conduit à la mort du sujet intoxiqué, à la suite de la paralysie du bulbe chez les mammifères.

L'atropine ne produit jamais la paralysie des terminaisons nerveuses motrices des muscles striés et pendant toute la durée de l'empoisonnement, nerfs moteurs et muscles striés restent excitables. On ne voit diminuer l'amplitude de la contraction musculaire qu'après introduction du poison dans le muscle (Von Bizold, Nothnagel, Rossbach).

5. *Action sur les sécrétions.*

Les modifications de l'activité des glandes sécrétoires sont un des effets dominants de l'atropine : toutes les glandes ont leur sécrétion diminuée ou complètement tarie.

C'est une manifestation très apparente pour les glandes des premières voies respiratoires et digestives et qui se traduit chez le chien par une sécheresse du nez et de la bouche. Cette sécheresse est telle, parfois, que la mastication d'aliments secs est rendue très difficile et leur déglutition impossible.

Les glandes gastriques, intestinales, le foie, les glandes sudoripares, subissent la même influence et seule la sécrétion urinaire ne serait pas perturbée.

Cette action est due à une paralysie des terminaisons excito-sécrétoires glandulaires, qui a été mise en évidence par Claude BERNARD lors d'une expérience sur la glande sous-maxillaire.

La sécrétion salivaire est, en effet, soumise à un phénomène-réflexe, dont le point de départ se situe soit dans la zone corticale, soit dans les récepteurs de la muqueuse digestive, buccale, œsophagienne ou stomacale. La réflexion se fait dans le plancher du quatrième ventricule, au niveau du noyau salivaire supérieur pour la sous-maxillaire et la sub-linguale. Les voies centrifuges sont pour la parotide la neuvième paire de nerfs craniens et pour la sous-maxillaire et la sub-linguale la corde du tympan.

Claude BERNARD montra que l'excitation de la corde du tympan, dans son bout glandulaire, suffit pour provoquer immédiatement une abondante sécrétion de salive et une congestion du tissu de la glande. Sur un animal atropiné, l'excitation n'engendre plus de sécrétion, quoique l'effet vaso-dilatateur se produise (HEINDEHAIN).

L'atropine agit donc bien au niveau des cellules effectrices de la glande par blocage des terminaisons

excito-sécrétoires et non par ralentissement de la circulation sanguine. L'antagonisme avec la pilocarpine vient aussi le confirmer.

Mais quelques observations existent, qui révèlent l'apparition d'un accroissement d'un flux salivaire lorsqu'une solution d'atropine est déposée directement sur la langue (Bovet et Bovet-Nitti).

Administrée par voie générale, l'atropine se manifeste donc par de multiples modifications du fonctionnement de divers appareils, qui ne sont pas toujours de même intensité ni de même sens, selon la dose utilisée. Trois d'entre elles dominent cet éventail : Modification du rythme cardiaque, tarissement des sécrétions et action sur l'œil que nous allons exposer maintenant dans le cadre des effets obtenus après usage local d'une solution d'atropine.

C. Effets locaux.

L'atropine possède aussi une activité lorsqu'elle est utilisée à la surface de la peau et des muqueuses. C'est en particulier une modification de la sensibilité périphérique, une action mydriatique sur l'œil et un effet antispasmodique sur les sphincters, ces deux derniers phénomènes résultant aussi d'un usage interne de l'atropine.

1. *Action sur la sensibilité périphérique.*

On a constaté depuis longtemps que le contact direct d'une solution d'atropine produisait une atténuation de l'impressionnabilité des terminaisons nerveuses sensi-

tives. C'est ainsi que le sulfate d'atropine appliqué sur la peau intacte détermine, après un certain temps, une diminution de la sensibilité et l'arrêt local de la sécrétion de sueur (Aubert).

Sur la peau et les muqueuses, l'atropine produit d'abord une douleur cuisante, vive, une irritation, de la congestion, puis, au bout de quelques minutes, la douleur disparaît, et il se produit une anesthésie locale plus ou moins complète. C'était là l'intérêt des préparations atropinées et des injections hypodermiques, surtout dans les cas où on avait une douleur limitée à combattre.

2. *Action sur l'œil et sur la pupille.*

Un caractère très apparent et très constant de l'atropinisation est la dilatation considérable de la pupille — la mydriase atropinique — qui fait suite aussi bien à une absorption de l'alcaloïde (elle intéresse alors les deux yeux) qu'à une instillation du médicament dans le cul de sac conjonctival.

La mydriase ainsi obtenue est intense et rapide chez l'homme, le chien et le chat : chez les herbivores, le résultat est moins rapide et habituellement moins intense, et elle ne se produit pas du tout chez les oiseaux.

L'intensité de ce phénomène n'est pas en relation avec la dose utilisée, et elle est variable avec les individus dans une même espèce. Cette modification pupillaire peut persister plusieurs jours, elle s'accompagne aussi d'une augmentation de la pression intraoculaire.

La pupille atropinée est alors totalement immobile et elle ne se modifie plus sous l'influence des variations

d'intensité lumineuse, le muscle ciliaire est aussi paralysé. l'accommodation devient impossible.

Lorsque l'instillation a été unilatérale, on peut observer un rétrécissement pupillaire sur l'œil opposé : c'est une réaction-réflexe à la trop grande quantité de lumière qui frappe la rétine de l'œil atropiné (elle est supprimée par la section du nerf optique, de cet œil).

Mécanisme physiologique. — La mydriase atropinique entre bien dans le cadre des effets purement périphériques de l'alcaloïde comme le confirment de nombreuses observations. Elle se manifeste toujours sur l'œil dans lequel est faite l'instillation et jamais sur celui du côté opposé, où, par réflexe photomoteur, nous avons vu qu'il se produit un myosis. D'autre part, cette dilatation pupillaire s'observe aussi sur un œil énucléé rapidement de l'orbite et plongé dans une solution d'atropine.

La présence de l'alcaloïde a été également constatée dans l'humeur aqueuse (Ruyter), et Flemming, en portant la solution en un point restreint de l'iris. a remarqué une dilatation partielle au niveau du point impressionné.

Le mécanisme de l'action est complexe et fait intervenir les différents appareils réglant l'ouverture pupillaire : les fibres parasympathiques et les fibres sympathiques, les muscles iriens.

Les muscles iriens sont constitués par un dilatateur de l'iris formé de cellules myo-épithéliales disposées radiairement en lame et par un sphincter formé de cellules musculaires lisses complètement différenciées.

L'ouverture pupillaire est le résultat de l'équilibre entre ces deux muscles commandés par deux systèmes antagonistes.

Le système parasympathique de l'œil est d'origine crânienne comme nous l'avons vu plus haut. Il provient d'un centre, le noyau pupillaire, situé dans la substance grise entourant l'aqueduc de Sylvius, et très proche des origines de plusieurs nerfs crâniens (facial, glosso-pharyngien, pneumogastrique).

Des filets en partent, en nombre variable de 6 à 18 chez le chien, suivant le nerf moteur oculaire commun et atteignent le ganglion ophtalmique où le relais a été mis en évidence par Langley et Anderson (expérience de nicotinisation du ganglion). Les fibres post-ganglionnaires constituent les nerfs ciliaires courts, elles aboutissent au sphincter : leur action est tonique, c'est le système constricteur.

Le système sympathique, irido-dilatateur, a des origines complexes étagées dans le bulbe, la moelle et même dans la région infundibulaire hypothalamique. Les filets efférents atteignent le ganglion cervical supérieur, puis par l'anastomose cervico-gasserienne, passent dans le nerf ophtalmique de Willis qui les conduit au ganglion ophtalmique où leur interruption est discutée.

De là, par les nerfs ciliaires longs, les fibres aboutissent à l'iris où elles pénètrent radiairement pour former un dernier réseau en contact avec la lame myo-épithéliale. Il existerait aussi des fibres irido-dilatatrices provenant du trijumeau, sa section entre son origine apparente et le ganglion de Gasser entraînant toujours un myosis permanent (Hartmann).

C'est au niveau des terminaisons nerveuses que l'atropine agit : les fibres parasympathiques ne peuvent plus transmettre leurs irradiations motrices et le sphincter perd son tonus. Le système dilatateur, n'ayant plus d'antagoniste, exerce seul son action et la dilatation pupillaire se réalise : c'est donc une mydriase par paralysie.

Toutefois, cette paralysie n'interviendrait pas seule, puisque l'atropine produit une mydriase plus intense que celle obtenue après la section des fibres parasympathiques. KAUFMANN a remarqué que lorsque la mydriase est incomplète, l'excitation du bout céphalique du sympathique produit les effets dilatateurs ordinaires. Un rôle actif est donc attribué au sympathique et il semble se produire une excitation de ses terminaisons : si on réalise une ablation unilatérale d'un ganglion cervical supérieur chez un animal, et qu'on instille de l'atropine, la mydriase ne se réalise nettement que du côté sain.

L'activité de l'atropine au niveau de l'œil est donc d'un mécanisme complexe, mais les résultats sont toujours nets : mydriase et paralysie de l'accommodation avec parfois, une légère augmentation de la tension intra-oculaire.

CHAPITRE III

INDICATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Les indications ophtalmologiques de l'atropine sont fondées principalement sur son activité mydriatique et cyclopégique et accessoirement sur l'arrêt des sécrétions et le pouvoir analgésique local. Ce sont les principaux usages externes de l'atropine qui se présente alors sous forme de collyres, de concentrations diverses suivant le but recherché. Habituellement, on utilise un collyre à un pour cent.

A. Préparation du collyre.

L'atropine est apportée par le sulfate neutre d'atropine, poudre blanche, cristalline, très soluble dans l'eau dont 100 parties contiennent environ 83,3 parties d'atropine.

Nous avons utilisé la présentation commerciale suivante :

— Un flacon de dix centimètres cubes, bouché hermétiquement contenant dix centigrammes de sulfate d'atropine.

Une ampoule de dix centimètres cubes de soluté, tampon isotonisant, représentant le solvant.

— Un bouchon compte-gouttes pour utilisation du flacon.

Après mélange du sel-solvant, nous obtenons une solution neutre qui représente le collyre à un pour cent, dénommé « Chibro atropine un pour cent (N.D.) », dont on instille une ou deux gouttes dans le cul de sac conjonctival.

B. Indications.

Examen de l'œil.

Il n'est pas possible d'observer le segment postérieur de l'œil d'un chien dans de très bonnes conditions, si la pupille joue son rôle habituel de diaphragme, la photographie du fondus est particulièrement difficile, et il est nécessaire d'utiliser un mydriatique. On instille une à deux gouttes d'un collyre à l'atropine à un pour cent, une heure avant les observations.

Opérations sur les cristallin.

Le cristallin doit être entièrement dégagé de l'écran pupillaire, c'est là le rôle de l'atropine qui paralyse également le corps ciliaire.

Diagnostic d'affections oculaires.

Une cataracte à points marginaux est nettement localisée lorsque la pupille dilatée permet un examen détaillé des contours du cristallin.

Une synéchie postérieure est facilement mise en évidence par les anomalies localisées du contour pupillaire qui ne se dilate pas uniformément.

Les dépôts d'uvée apparaissent nettement lorsque l'iris qui les cachait se trouve réduit à une fine bandelette après atropinisation.

Il existe également les tests des collyres (COPPEZ) qui, en ophtalmologie humaine surtout, ont pour but de déterminer la nature de certains syndromes :

— Le myosis spasmodique dû à une excitation anormale du système parasympathique oculaire;

— Le myosis paralytique en relation avec une paralysie du système sympathique (syndrome de Claude BERNARD-HORNER) ;

— La mydriase spasmodique:

— La mydriase paralytique.

L'atropine permet également de faire disparaître le myosis produit par l'action de l'ésérine.

Traitement d'affections oculaires.

Kératites aiguës.

En paralysant le corps ciliaire et le sphinctérien, l'atropine supprime les contractions douloureuses de l'iris. Elle empêche la formation de synéchies toujours possibles et elle calme la douleur. C'est donc un adjuvant intéressant.

Irido-cyclites et uvéites.

C'est l'indication majeure de l'atropine qui évite ou rompt les synéchies et décongestionne l'iris en le faisant se rétracter sur lui-même. Elle évite aussi la douleur en immobilisant la musculature irienne et ciliaire.

C. Contre-indications

Lors de glaucome et d'hydrophtalmie, l'atropine doit être évitée, car son action élévatrice de la tension intra-oculaire est alors néfaste.

Il en est de même lorsqu'une kératite s'accompagne d'un ulcère. Cependant, si cet ulcère est perforant, l'atropine peut être utile en évitant un staphylome.

CHAPITRE IV

RÉACTIONS PHYSIOLOGIQUES A L'INSTILLATION D'UN COLLYRE AU SULFATE D'ATROPINE

Nous avons observé ces réactions sur un grand nombre de chiens venus en consultation à l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse. Ils étaient atteints d'affections diverses et l'atropine était utilisée principalement en préparation à un examen de fond d'œil ou à une ablation du cristallin.

L'instillation est suivie, quinze secondes après environ, d'une réaction de l'animal qui traduit une irritation conjonctivale.

L'œil est en contact avec une solution étrangère qui entraîne une douleur et le chien s'agite : il cherche à se frotter l'œil par des mouvements combinés des membres antérieurs et de la tête, dans la paille de sa niche. Un léger larmoiement apparaît, puis une anesthésie faisant suite à la douleur, l'agitation cesse au bout d'une minute environ.

L'animal recouvre un habitus tout à fait normal.

Au bout de quelques minutes, et dans des conditions d'éclairement moyen, un début de mydriase est perceptible. Il se voit plus facilement si un œil a été atropiné, l'autre donnant un élément de comparaison. A partir de cet instant, la dilatation pupillaire s'amplifie et une lumière vive ne provoque plus la contraction de l'iris.

Lorsqu'un seul œil a été atropiné, l'œil opposé montre un myosis : c'est un réflexe photomoteur compensateur dont le point de départ est la rétine de l'œil en mydriase qui reçoit trop de rayons lumineux.

Trente minutes après le dépôt de la goutte de collyre, la mydriase est pratiquement complète. L'iris est réduit à une simple bandelette circulaire qui ne se modifie pas sous l'action d'une lumière vive. Le système pupillo-constricteur est totalement paralysé sur un œil atropiné : il ne réagit pas au faisceau lumineux d'un ophtalmoscope.

La durée de cette mydriase est de l'ordre de trois jours. Mais, chez certains chiens, elle est encore intense le cinquième jour. On peut l'entretenir facilement par une nouvelle instillation de collyre, cependant, l'emploi prolongé de l'atropine entraîne l'apparition d'une conjonctivite toujours ennuyeuse.

D'autre part, l'atropine provoque également une légère élévation de la tension intraoculaire, décelable avec le tonomètre de Schiotz.

Pendant toute la durée de la mydriase, le chien présente un comportement curieux, surtout si les deux yeux ont reçu de l'atropine.

Lorsqu'on veut le toucher, après l'avoir averti de la voix, il esquisse une réaction de recul, de défense, même

avec son propriétaire, traduisant une surprise plus qu'une hostilité. Lorsqu'il est en liberté ou tenu en laisse, il ne sait plus très bien éviter les obstacles, il se comporte donc en chien aveugle. Or, la rétine et le nerf optique sont intacts, mais ils reçoivent et transmettent de mauvaises images. La paralysie du muscle ciliaire, donc de l'accommodation, est un facteur mais peu important chez le chien à côté de la disparition du diaphragme pupillaire : le tapis clair, occupe, en effet, la moitié et parfois les deux tiers du fond d'œil et réfléchit fortement la plus grande partie des rayons lumineux qui l'atteignent.

Il n'y a pas de perte de luminosité, et lorsque la pupille est dilatée par l'atropine, le chien ne perçoit plus que des taches lumineuses trop intenses et provoquant une douleur, d'où son comportement.

L'instillation de sulfate d'atropine en solution à un pour cent provoque donc des modifications importantes au niveau de l'œil : paralysie de la pupille en mydriase, paralysie des muscles ciliaires, et élévation de la tension intraoculaire.

Ce sont des effets locaux, caractérisant l'activité parasympathicolytique de l'atropine, et les manifestations générales qui les accompagnent ne relèvent pas de l'action propre de cette substance.

Cependant, nous avons observé, chez certains chiens, des phénomènes généraux très différents et que nous exposons maintenant.

DEUXIÈME PARTIE

SYNDROME DE RÉACTION PARADOXALE A L'INSTILLATION D'UN COLLYRE A L'ATROPINE

I. DÉFINITION

Nous avons dénommé « syndrome de réaction paradoxale » à l'instillation de collyre à l'atropine, un syndrome qui se caractérise par l'apparition chez certains chiens, après l'instillation sur la muqueuse conjonctivale de collyre au sulfate d'atropine. d'un ptyalisme abondant et mousseux et de symptômes fonctionnels glosso-pharyngiens.

Son évolution. parfois assez impressionnante. est bénigne.

Ce syndrome n'est pas l'apanage du chien, chez lequel il n'a pas été décrit à notre conaissance, et le professeur Brion signale que l'instillation d'atropine chez le chat détermine une intense sialorrhée.

II. ÉTUDE CLINIQUE

A. Observations.

Observation n° 1.

Chienne, 11 ans, de race commune, appartenant à M^me^ M..., Cité Roquet, Toulouse.

Atteint de cataracte, cet animal est hospitalisé, car il doit subir l'ablation d'un cristallin. En préparation à l'intervention, il reçoit une instillation de collyre à l'atropine à un pour cent.

Quelques secondes après, la chienne réagit à cet apport extérieur sur la muqueuse oculaire : larmoiement, recherche d'un frottement des paupières sur les membres antérieurs, dans la paille de sa cage. Mais cette agitation discrète au début ne s'atténue pas, se modifie et l'animal paraît peu à peu inquiet, crispé. Des mouvements de déglutition apparaissent, rapides, rapprochés et la langue est animée d'un va et vient incessant. Un liseré d'écume se forme à la commissure, puis sur le pourtour des lèvres, la tête est agitée par saccades, étendue sur l'encolure.

Après plusieurs minutes, l'aspect de l'animal est assez inquiétant. Celui-ci est assis au fond de sa niche, mâchonnant et déglutissant sans arrêt; une frange d'écume

souligne ses lèvres, le menton et les filaments de salive s'écoulent et souillent l'auge, la poitrine.

Cet état se maintient pendant une heure environ, les périodes de calme alternant avec des phases d'agitation. Puis l'animal recouvre son habitus normal. Le ptyalisme et les déglutitions disparaissent: seules, les projections d'écume salivaire sur les parois de la cage, sur la paille et les souillures de la robe témoignent des phénomènes précédents.

Un examen de l'œil montre une conjonctive normale, et une dilatation pupillaire satisfaisante.

⁂

Observation n° 2.

Chienne. « Epagneul Français ». 1 an, appartenant à M. J. R..., Toulouse.

Ce petit animal très vif, est atteint d'une entropion et il est hospitalisé.

Il reçoit une instillation de collyre à l'atropine, sans rapport avec son affection, mais qui permettra un examen facilité du segment postérieur des yeux.

Son exubérance ne semble pas troublée par cette intervention, mais brusquement, son facies se modifie, devient inquiet, légèrement crispé. Des mouvements de déglutition s'installent, répétés, spasmodiques et la langue s'extériorise fréquemment.

La ligne des lèvres se recouvre d'une salive mousseuse dont le volume croît rapidement. Toute l'extrémité

céphalique est agitée périodiquement de mouvements latéraux saccadés, qui projettent de la salive tout autour du chien.

Au bout d'une demi-heure, le phénomène a rétrocédé, mais le chien paraît encore très gêné. Les déglutitions ne sont plus continues et la salive s'écoule par les commissures labiales, souillant les joues, le cou de l'animal. L'état de la litière permet alors de juger de l'intensité de cette salivation qui s'est déclenchée de façon inattendue.

Parallèlement à toutes ces manifestations, la pupille a subi une dilatation et se trouve paralysée, ce qui ajoute au comportement de l'animal.

***

Observation n° 3.

Chienne, 12 ans, « Loulou », à M. J..., Toulouse.

Cet animal est atteint d'une cataracte. Il est hospitalisé, son état général est satisfaisant.

En préparation, il reçoit une instillation de deux gouttes de collyre à l'atropine dans l'œil gauche.

Aussitôt, il manifeste une irritation au niveau de cet œil, qu'il cherche à frotter avec ses membres antérieurs. Puis son attitude varie rapidement : il secoue la tête par saccades, extériorise spasmodiquement la langue, déglutit de même.

Une écume de salive apparaît au menton et augmente rapidement de volume. Le chien est très agité. Il tourne plusieurs fois dans sa cage projettant de la salive çà et là, puis s'assoit un instant et repart.

Cette agitation se calme progressivement et, au bout d'une heure environ, les phénomènes ont pratiquement disparu.

Au niveau de la pupille, la mydriase recherchée s'est peu installée.

⁂

Observation n° 4.

Chienne « Pointer », 6 ans, à M^me^ S..., Toulouse.

Cet animal est présenté à la consultation avec les signes d'une forte bronchite exsudative.

Pour dépister les lésions oculaires d'une éventuelle rhino-amygdalite contagieuse, un examen des fonds d'œil est décidé et nous instillons deux gouttes de collyre à l'atropine à un pour cent.

Dans les instants qui suivent cette opération, l'animal, pourtant très abattu, présente une agitation anormale.

Il se lève, marche dans sa cage, secoue la tête, puis nous le voyons déglutir et mastiquer sur un rythme continu, en extériorisant la langue. Il semble posséder un corps étranger quelconque dans sa cavité buccale.

A la commissure des lèvres, un flux salivaire apparaît et s'écoule le long des poils.

Au bout de quelques minutes, l'animal présente un aspect misérable : amaigri par sa maladie, il est inquiet, fatigué, le cou et le poitrail souillés par la salive.

De plus, la mydriase et la paralysie de l'accommodation se sont développées, le rendant incapable de se diriger.

⁂

Observation n° 5.

Chien, « Epagneul Breton », 3 ans, appartenant à M. G..., Toulouse.

Le chien est aussi victime d'une épidémie de rhino-amygdalite contagieuse et en préparation à un examen de fond d'œil, il reçoit une instillation de deux gouttes de collyre à l'atropine à un pour cent.

Aussitôt, il manifeste une gêne importante, mais qui ne semble pas due à une douleur conjonctivale.

Il étend la tête sur l'encolure, l'agite par saccades, et simultanément, se déclenchent des déglutitions répétées, accompagnées d'une mobilité externe de la langue.

Une salive mousseuse masque le menton, puis les deux branches du maxillaire inférieur, et, par suite, des mouvements de la tête, se trouve projetée tout autour de l'animal. Celui-ci semble mâchonner cette écume qui s'écoule en quantité importante.

Ces phénomènes conservent cette intensité pendant vingt minutes environ, puis ils rétrocèdent et s'entrecoupent de périodes de calme.

En une heure, l'animal a repris son état normal : au niveau des pupilles une mydriase s'est installée.

⁂

Observation n° 6.

Chien, 1 an « Groenendal », appartenant à M. M.... Toulouse.

Hospitalisé pour unè insuffisance hépatique et traité aux extraits de foie lyophilisé, ce chien est choisi pour obtenir des photographies de fond d'œil.

Comme d'autres chiens, il reçoit une instillation de collyre à l'atropine à un pour cent. et presque immédiatement une réaction se produit.

Dans sa cage, l'animal est agité, inquiet, il se frotte les yeux, puis cherche à déglutir rapidement et de façon répétée. Il semble avoir brusquement dans sa cavité buccale un corps étranger qui le gêne beaucoup.

La langue est très mobile, mais elle ne peut retenir une salive en quantité anormale, qui coule le long des lèvres et se transforme aussi en une mousse abondante que répandent de brusques mouvements de toute l'extrémité céphalique.

Chez cet animal, ces phénomènes persistent, avec une intensité égale et une même excitation générale, pendant plus d'une heure.

Deux heures après l'instillation d'atropine, le chien présente encore une écume importante sur le pourtour des lèvres et la sécrétion salivaire ne semble pas arrêtée.

Des mouvements de mastication et de déglutition apparaissent par intermittence. Et la mydriase qui s'est développée simultanément donne à l'animal un facies que rien ne laissait prévoir.

⁂

Observation n° 7.

Chien « Caniche », 6 ans, robe noire, hospitalisé dans le service de physiologie.

Cet animal n'étant atteint d'aucune affection particulière, reçoit en épreuve-test une instillation de deux gouttes de collyre à l'atropine dans les culs de sac conjonctivaux de l'œil droit.

Trente secondes après, il s'agite légèrement et frotte son œil dans la paille, contre ses membres antérieurs.

Puis son attitude se modifie peu à peu : la tête s'étend sur l'encolure. La langue parcourt plusieurs fois les lèvres et des mouvements de déglutition se déclenchent soudainement sur un rythme discontinu cependant.

Une écume apparaît au menton et s'étend sur toute la région péri-labiale. Les poils de l'auge, du cou, du poitrail sont collés en pinceaux par la salive qui s'écoule à leur extrémité goute à goutte, mais en quantité anormale.

L'animal paraît fatigué, ne répond plus à l'appel de son nom.

Ces manifestations se poursuivent pendant quarante minutes environ, entrecoupées de périodes de calme de plus en plus longues, et, après soixante minutes, le chien est presque normal.

Les souillures dues à la salive persistent, une mydriase s'est installée.

⁂

Observation n° 8.

Chien « Epagneul Breton ». 8 ans, appartenant à M. B..., Toulouse.

Cet animal est atteint d'une cataracte de l'œil gauche et son propriétaire demande l'ablation du cristallin.

En préparation à l'intervention, nous instillons sur la conjonctive de l'œil lésé deux gouttes de collyre à l'atropine à un pour cent.

Aussitôt, l'animal réagit à cette solution étrangère qui lui irrite la muqueuse oculaire. Il frotte son museau sur ses antérieurs, sur la paille de sa niche, un larmoiement apparaît, mais il semble envahi par une subite inquiétude.

Il s'agite, fait le tour de sa cage, déglutit plusieurs fois. Puis la tête est secouée par saccades, la langue est animée de mouvements incessants.

Bientôt, une salive mousseuse apparaît au menton de l'animal, toujours très agité. Cette écume augmente en quantité et se trouve projetée çà et là.

Quinze minutes après l'instillation, les phénomènes sont toujours aussi intenses et l'animal prend un aspect déplorable. Il paraît fatigué, épuisé, ses poils sont collés par la salive. Il est couché en sphinx au fond de sa cage.

Puis des périodes de calme alternent avec des périodes d'agitation et au bout d'une heure, ces manifestations ont pratiquement disparu. L'animal quitte peu à peu son faciès crispé, la mydriase recherchée s'est établie normalement.

Observation n° 9.

Chienne « Setter Laverack Blue Belton », 7 ans, appartenant à M. P..., Graulhet.

Cette chienne est atteinte d'une cataracte et elle reçoit une instillation d'atropine à un pour cent.

Quelques secondes après elle essaie de lutter contre la douleur conjonctivale due à la solution, en frottant son œil contre ses antérieurs, ce qui détermine une excitation supplémentaire de la conjonctive.

Puis son comportement se modifie : elle se couche soudain au fond de sa niche, étend la tête sur l'encolure et la secoue spasmodiquement.

En même temps, il apparaît des mouvements de mastication et de déglutition avec extériorisation de la langue.

Un liseré de mousse salivaire se forme au pourtour des lèvres, croît peu à peu en volume et souille l'animal.

L'animal présente alors un facies angoissé, il ne répond plus à l'appel de son nom. Les phénomènes se prolongent durant quarante-cinq minutes environ, puis régressent progressivement.

Deux heures plus tard, la chienne a retrouvé toute sa distinction troublée cependant par une mydriase intense.

⁂

Observation n° 10.

Chien « Pointer », 5 ans et demi, appartenant à M. F.... Pellefort.

Ce chien, hospitalisé pour paraplégie, est choisi pour photographies de fond d'œil.

Il reçoit une instillation de collyre à l'atropine à un pour cent sur les deux yeux.

Après une phase d'agitation due à l'irritation conjonctivale, il présente un comportement particulier, inattendu.

Subitement, il semble avoir un corps étranger dans la gueule tant il déglutit et mobilise sa langue.

Puis une salive mousseuse apparaît sur le pourtour et aux commissures des lèvres. Son volume ne devient pas très important, mais les séries de déglutitions se prolongent pendant une demi-heure environ, entrecoupées de périodes de calme.

Au bout d'une heure, toutes ces manifestations ont disparues.

B. Symptômes.

Nous avons retrouvé dans chaque cas des éléments d'un tableau clinique presque toujours identique et nous allons en décrire l'évolution-type qui se dégage de nos observations.

L'apparition de ce syndrome est lié à l'instillation sur la conjonctive de l'un ou des deux yeux, de collyre à l'atropine.

Quelques secondes après, débute une phase de légère excitation qui, nous l'avons vu plus haut, est due à l'irritation de la muqueuse conjonctivale par la solution étrangère que représente le collyre : elle n'est pas

spécifique, et elle disparaît assez rapidement. Elle précède alors une brusque modification de l'aspect de l'animal.

Le chien paraît tout à coup mal à l'aise; il s'agite, se déplace sans but apparent, puis s'arrête au fond de sa cage. On remarque alors un va et vient incessant de la langue et de longues séries de déglutitions qui rappellent les efforts provoqués par la présence d'un corps étranger dans la cavité buccale. Toute l'extrémité céphalique est animée de brusques mouvements latéraux, saccadés.

Simultanément, quarante secondes environ après l'instillation, une intense sécrétion de salive se manifeste : elle ne peut être totalement déglutie et la langue en projette des gouttelettes. Bientôt, cette salive fluide, devient mousseuse, elle forme un petit liseré à l'extrémité du musau, s'accumule à la commissure labiale.

Le phénomène s'intensifie dans les minutes qui suivent. La mousse salivaire augmente de volume, envahit le pourtour des lèvres. Elle se trouve projetée par les mouvements de la tête tout autour de l'animal qui est alors assis ou couché en sphinx et insensible aux appels.

Après une période de dix minutes, l'aspect de l'animal est assez surprenant et inattendu. Il a un facies crispé, angoissé et immobile dans un coin de sa cage, il mâchonne, déglutit, rejette une abondante écume salivaire. Les poils de l'auge, des joues, de l'encolure sont souillés et collés par la salive.

Ces manifestations ont une durée variable. Nous avons noté deux cas où le ptyalisme et les signes glosso-pharyngiens étaient encore très intenses après trente et quarante minutes. Mais, dans la plupart des cas que nous

avons observés, les mouvements de déglutition et de mastication se poursuivent pendant dix à quinze minutes.

Alors, nous assistons à l'installation progressive de périodes de calme, pendant lesquelles la sialorrhée continue, alternant avec des périodes d'excitation de plus en plus courtes.

Trente minutes après le dépôt de collyre, le chien a retrouvé un comportement normal. Quelques gouttes de salive s'écoulent encore, mais toute anxiété a disparu et l'animal est calme. Au bout d'une heure, il ne subsiste le plus souvent aucune trace des phénomènes et seule la mydriase qui s'est développée normalement témoigne de l'administration d'atropine.

III. IMPORTANCE

A. Importance médicale.

Elle est minime, car le pronostic est bénin. L'évolution du phénomène est assez rapide. Il suffit d'attendre une heure environ pour retrouver un chien calme et l'action mydriatique de l'atropine s'est parfaitement réalisée.

B. Importance psychologique.

Contrairement à la précédente, l'importance psychologique du phénomène n'est pas négligeable.

Cette soudaine salivation mousseuse accompagnant une attitude anormale fait parfois penser à la rage et il est très désagréable de provoquer l'apparition de ce syndrome devant le propriétaire du chien qui est déjà en émoi avant une intervention sur son animal.

C. Importance statistique.

Elle ne doit pas être laissée de côté car la fréquence de ce syndrome n'est pas celle de réactions physiologiques exceptionnelles.

Notre utilisation du collyre au sulfate d'atropine a porté sur un nombre de chiens qui ne nous permet pas de tirer des conclusions définitives.

Cependant, après 291 épreuves faites de façon systématique, nous avons enregistré 27 cas très nets avec ptyalisme intense, comportement très modifié et 9 cas dont les manifestations étaient d'intensité moins grande et de durée plus courte.

IV. ÉTIOLOGIE

L'étiologie et le mécanisme physiologique des réactions observées sont très complexes en raison du caractère paradoxal de celles-ci.

Notre expérimentation s'est donc attachée à mettre en relief en premier lieu les facteurs de prédisposition, en second lieu le déterminisme du phénomène. Nous tenterons ensuite de tirer les conclusions relatives à son mécanisme d'apparition.

A. Facteurs de prédisposition.

Notre étude ayant été limitée à l'espèce canine, nous examinerons l'influence de la race, de l'âge, du sexe et la prédisposition individuelle.

1. *Influence de la race.*

Nous avons réalisé des instillations systématiques de collyre à l'atropine sur des chiens appartenant, bien sûr, à des races très diverses. Or, nous n'avons pas noté une fréquence du syndrome plus grande chez les individus d'une race particulière.

Nous avons observé son apparition sur des individus appartenant à douze races différentes. Il est donc permis

de penser que la race n'a pas d'influence sur ce phénomène.

2. *Influence de l'âge et du sexe.*

Au cours de nos expérimentations, nous avons observé que les individus des deux sexes pouvaient présenter le syndrome et qu'il n'était pas plus fréquent chez les mâles que chez les femelles.

Nos observations ont porté sur des individus qui étaient âgés de un à douze ans, et nous n'avons pas mis en évidence un âge prédisposant.

3. *Influence de l'individu.*

A. *Parmi nos observations.* — Plusieurs se rapportent à des chiens atteints d'affections oculaires : kératite, iridocyclite, cataracte..., mais d'autres ont été faites sur des chiens atteints d'affections très diverses: rhino-amygdalite contagieuse et ses suites, déficience hépatique, piroplasmose, en particulier lors de nos recherches systématiques. Il ne semble donc pas que l'état morbide de l'individu intervienne ici.

B. *Equilibre neuro-végétatif.* — Nous avons réalisé chez tous les chiens qui ont présenté le syndrome que nous étudions, une exploration du système nerveux autonome, en particulier, en provoquant le réflexe oculo-cardiaque.

Le chien est placé sur la table et y est maintenu sans brutalité; lorsqu'il est calmé, nous comptons le nombre de battements cardiaques par minute. Puis un aide applique ses deux pouces sur les globes oculaires de l'animal

et les maintient avec une légère pression pendant deux miutes environ. Un nouveau comptage des battements cardiaques est alors pratiqué pendant ce temps.

La compression des globes oculaires entraîne l'excitation des centres parasympathiques des nerfs pneumogastriques, ou nerfs vagues, lesquels ont un effet modérateur sur le rythme cardiaque.

Cet effet est, chez un individu normal, combattu par les nerfs orthosympathiques cardio-accélérateurs. Lors d'un déséquilibre neurovégétatif en faveur du système parasympathique, le rythme cardiaque reste donc ralenti et on admet que le réflexe oculo-cardiaque indique cette hypervagotonie quand le nombre des battements cardiaques par minute est réduit de vingt unités environ.

Dans nos observations, nous avons toujours enregistré une diminution de quinze à vingt-cinq battements du rythme cardiaque. Aussi nous concluons à un état parasympathicotonique qui est un élément constant retrouvé chez tous les chiens présentant le syndrome de réaction paradoxale.

B. Déterminisme.

Pour tenter de mettre en évidence le ou les facteurs déterminants du syndrome de réaction paradoxale, nous avons conduit notre expérimentation sur des chiens qui l'avait déjà manifesté plusieurs fois.

I. *Influence des collyres au sulfate d'atropine.*

Nous utilisons habituellement le collyre dont nous avons décrit la préparation plus haut et dont la concen-

tration est de un pour cent. Son instillation dans le cul de sac conjonctival de l'un ou des deux yeux provoque l'apparition du syndrome étudié et ceci à chaque nouvel emploi, séparé par un laps de temps de l'ordre de deux à trois heures.

Nous avons utilisé également des collyres dont la concentration était de 0.50 pour cent et de deux pour cent. Nous n'avons pas remarqué de modifications ni dans l'apparition, ni dans l'intensité des manifestations provoquées.

2. *Influence de la sensibilité conjonctivale.*

A. *Anesthésie de la conjonctive.*

Nous avons réalisé l'anesthésie de la conjonctive et de la cornée à l'aide d'une solution de « Keracaïne à 0,5 pour cent » (N.D.) ou de chlorhydrate de cocaïne à deux pour cent.

Puis nous avons instillé deux gouttes de collyre à l'atropine à un pour cent et nous avons alors observé l'apparition du syndrome de la même façon qu'elle s'était produite sans anesthésie conjonctivale.

B. Expérimentation de divers collyres.

Dans une première expérimentation nous avons apporté séparément sur la conjonctive les deux composants du collyre à l'atropine.

Une infime partie de sulfate d'atropine à déterminé l'apparition des réactions que nous attendions.

Quelques gouttes du solvant n'ont nullement modifié le comportement de l'animal.

Puis, dans une deuxième phase, nous avons instillé divers collyres, à base de substances variées (antibiotiques, trypsine, fluorescéine) mais n'ayant aucune activité neuro-toxique.

Avec aucun d'entre eux, nous n'avons observé de réactions rappelant le tableau du syndrome de réaction paradoxale.

3. *Sensibilité de différentes muqueuses.*

Sur des chiens qui avaient présenté le syndrome, après une instillation sur la conjonctive du collyre à l'atropine à un pour cent, nous avons essayé de reproduire le phénomène en appliquant le même collyre sur d'autres muqueuses.

A. Après le dépôt de quelques gouttes sur la muqueuse buccale et la muqueuse labiale, nous avons noté des manifestations rappelant celles du syndrome étudié. Mais, dans ce cas, il se peut que l'amertume de la solution soit la cause de la sécrétion salivaire et de la mobilisation de la langue.

B. L'injection de collyre dans le rectum et dans le vagin n'a pas entraîné de réaction salivaire dans les trente minutes qui ont suivi l'application du produit.

C. L'instillation du collyre à l'atropine dans les cavités nasales a chaque fois provoqué, par contre, un important ptyalisme.

Il semble donc que l'apparition du syndrome de réaction paradoxale soit dû au contact de l'organisme avec une solution d'atropine dont la concentration commerciale importe peu.

Le déclenchement de cette réaction se produit lorsque l'atropine agit au niveau des terminaisons neuro-végétatives cervicales et pas seulement au niveau des terminaisons nerveuses de l'œil.

CONCLUSIONS

Nous avons observé et décrit un syndrome apparaissant chez certains chiens après instillation d'un collyre au sulfate d'atropine sur la conjonctive, la pituitaire ou la muqueuse buccale.

Ce syndrome se manifeste dans la minute qui suit l'instillation par des mouvements de mastication et de déglutition et par un important ptyalisme.

Cette réaction paradoxale ne s'observe avec le collyre au sulfate d'atropine que chez dix pour cent environ des chiens examinés. Le réflexe oculo-cardiaque montre que ces chiens sont des vagotoniques.

La réaction salivaire n'apparaît pas après instillation d'autres collyres : (Kéracaïne, pilocarpine, ésérine, adrénaline, néosynéphrine).

Le syndrome n'apparaît pas après instillation du collyre sur les muqueuses rectales et vaginales.

Nous avons arrêté là nos investigations sans préciser la pathogénie exacte de ce syndrome car nous pensons que ce travail dépasse la compétence du clinicien.

Le praticien averti évitera d'utiliser le collyre à l'atropine chez les chiens vagotoniques.

S'il est appelé à constater cette paradoxale réaction, il pourra, avec autorité, affirmer son caractère bénin et calmer le propriétaire toujours prêt à s'alarmer en pareil cas.

Vu : *Le Professeur de l'École Vétérinaire,*
Rapporteur,
E. DARRASPEN.

Vu : *Le Directeur de l'École Vétérinaire,*
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
BAISSET.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Toulouse, le 15 mars 1962.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Armia. — Arch. Exp. Pathol., 1918, 831.

Bacq (Z. M.), Cheymol (J.), Dallemagne (M. J.). Hazard (R.), Labarre (J.), Reuse (J. J.), Welsch (M.). — Pharmacodynamie biochimique. Masson et Cie, 1961, 198 à 203, 949.

Berger (E.). — Examen du malade et semiologie oculaire. Encyclop. Franç. d'ophtalmologie, IV, 209, 1905.

Blume. — Arch. Exp. Pathol., 1928, 127, 153.

Bost (J.). — Cours magistral de thérapeutique et de physiologie. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. 1958, 59.

Bovet (D.) et Bovet-Nitti (E). — Médicaments du système nerveux végétatif. Korger, Bâle, 475 à 497.

Brion (A.). — Vade-Mecum du vétérinaire, 2e édition. Vigot Frères, pp. 134-135.

Darlington (D. S.), Frazier (T. M.), Kondritzer (A. A.). — The effect, dosage and uses of Atropine in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1955, 127, 231.

Darraspen (E.). — Cours magistral d'ophtalmologie. École Nationale Vétérinaire de Toulouse, 1959-1961.

Delorme (A.), Pesme (P.). — Précis d'ophtalmologie élémentaire, 2e édition. Expansion scientifique française.

Gley (E.). — Traité élémentaire de physiologie, tome II, Baillière, Paris, 1928.

Gobert (H. J.). — Thérapeutique vétérinaire appliquée. Baillière et fils, 1905, pp. 229 à 436.

Godfrain (J. C.). — Cours magistral de pharmacie. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 1957-1958.

Guinard (L.). — Thérapeutique et pharmacodynamie. Baillière et fils, 1899, pp. 372 à 382.

Hazar (R.). — Obscurités et paradoxes en pharmacodynamie. Actualités pharmacologiques. Masson et Cie. tome IV, p. 109.

Hedon (E.). — Précis de physiologie, Doin et Cie, Paris. 1926.

Jones (L. M.). — Parasympathicolotic Drugs in Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa state college Presse, cité par Darlington.

Kalt (E.). — Anatomie et physiologie comparée de l'appareil oculaire, 1905, 11, 685.

Kaufmann (M.). — Traité de thérapeutique vétérinaire. Asselin et Houzeau, Paris, 1910.

Krylov. — Russkis fisiologiecsky Zurnal. 1926, 9, 156. Berg. Ges. Physiol., 1928, 45, 567, cité par Bovet et Bovet-Nitti.

Lebeau (P.) et Janot (M. M.). — Traité de pharmacie chimique. 1956, 2762 à 2781.

Magitot (A.). — L'iris, étude physiologique sur la Pupille et ses centres moteurs, 1921.

Metzner. — Z. *physiol.*, 1909, 23, 268. Cité par Bovet et Bovet-Nitti.

Morax (V.). — Précis d'ophtalmologie. Masson et Cie, 1907.

Nicolas (E.). — Ophtalmologie vétérinaire et comparée. Vigot frères, 1928.

Oury (P.), Perles (R.), Fourmont (J.), Fayard (P.).— La déconnexion neuro-végétative par l'atropine-procaïne. *Presse médicale*, 1952, p. 315.

Porcher et Busquet. — Antagonismes entre mydiatiques et myotiques. *Journ. de Méd. Vét. et de Zootech.*, Lyon, 1911.

Schmitt (H.). — Eléments de pharmacologie. Flammarion, 1957, pp. 130 à 133.

Sous (C.). — Manuel d'ophtalmologie. Baillière, Paris. 1865.

Terrien (F.). — Précis d'ophtalmologie, 3e édition.

Valette (G.). — Précis de pharmacodynamie. Masson et Cie, 1959, pp. 209 à 231.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 9

PREMIÈRE PARTIE

L'atropine et ses caractéristiques. 11

Chapitre premier. — Origine et propriétés physico-chimiques. 13

Chapitre II. — Activité pharmacodynamique. . 15

A. Mode d'action. 15

B. Effets généraux. 20

C. Effets locaux. 26

Chapitre III. — Indications ophtalmologiques. 31

Chapitre IV. — Réactions physiologiques à l'instillation du collyre à l'atropine. . . 35

Deuxième partie

Syndrome de réaction paradoxale à l'instillation du collyre à l'atropine 39

I. Définition. 41

II. Etude clinique. 43

III. Importance. 55

IV. Recherche de l'étiologie 57

Conclusions. 63

Bibliographie. 65